

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Trabalho Final de Mestrado



REVISÃO DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM DOENTES PEDIÁTRICOS

Nome do aluno: Gabriela Botelho

Nome do orientador: Dra Helena Loreto

Local de realização: Clínica Universitária de Pediatria

Ano lectivo 2015/2016

Índice

ÍNDICE	2
RESUMO	3
ABSTRACT	3
NOTA PRÉVIA.....	5
MÉTODOS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO.....	7
TERAPÊUTICA	8
1. INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES (IBP).....	9
2. TERAPÊUTICA ESPECÍFICA	10
2.1 TERAPÊUTICA DIETÉTICA	10
2.1.1 Eliminação empírica de 6 alimentos.....	11
2.1.2 Eliminação de alimentos-alvo	12
2.1.3 Dieta elementar.....	13
2.1.4 Reintrodução alimentar.....	14
2.2 FARMACOLÓGICA	15
2.2.1 Corticosteróides tópicos	15
2.2.2 Corticóides sistêmicos.....	18
2.2.3 Antagonistas dos leucotrienos e estabilizadores de mastócitos.....	18
2.2.4 Imunomoduladores.....	19
2.2.5 Biológicos.....	19
2.3 TERAPÊUTICA ENDOSCÓPICA DAS COMPLICAÇÕES – DILATAÇÃO ESOFÁGICA	21
3. DISCUSSÃO	23
AGRADECIMENTOS.....	28
BIBLIOGRAFIA	29

Resumo

O objectivo deste trabalho é rever os resultados que têm sido obtidos com a utilização da terapêutica atualmente instituída na Esofagite Eosinofílica tendo por base trabalhos publicados. Esta é uma doença imunomediada de incidência crescente na população pediátrica, em cuja patogénese estão envolvidos linfócitos Th2 estimulados por antígenos. É diagnosticada pela presença de mais de 15 eos/cga em biópsias do esófago, em mais do que um nível, com exclusão de eosinofilia noutras regiões do tubo digestivo, com sintomatologia sugestiva. A presença de DRGE já foi considerada parte dos critérios de exclusão considerando-se atualmente que poderá coexistir, constituindo um fator de agravamento.

A terapêutica divide-se em medidas dietéticas e farmacológicas. Existem 3 tipos de dieta: eliminação empírica de 6 alimentos, eliminação de alimentos alvo e dieta elementar. Os resultados de estudos mostram diferentes taxas de sucesso sendo necessários estudos com grandes amostras, em que se comparem as três, para adquirir informação mais robusta. Relativamente à terapêutica farmacológica, a utilização de corticosteróides tópicos apresenta eficácias próximas dos corticosteróides orais, com a vantagem da diminuição dos efeitos secundários. Existe variabilidade na manutenção da resposta à terapêutica, tendo havido um esforço em desenvolver terapêuticas dirigidas, com taxas de eficácia importantes.

Abstract

The aim of this paper is to review the results that have been obtained with the current treatment strategies of Eosinophilic Esophagitis' based on published papers. This is an immunomediated condition of growing incidence in pediatric population, in which pathogenesis are involved Th2 lymphocytes stimulated by antigens. This condition is diagnosed by the presence of more than 15 eos/hpf in a biopsy, at more than one level, excluding eosinophilia in other regions of the digestive tract, with associated symptoms. GERD used to be considered as an exclusion criterion, but presently it is considered that both can co-exist, this being an aggravating factor.

Regarding the treatment, it is divided in pharmacological and dietetic measures. There are 3 types of diet: 6-food empiric elimination, target-elimination diet and elemental diet.

The results show great variability in success rates. It is necessary to design bigger studies to compare them and get more solid information. Regarding pharmacological therapy, topical corticoids' success rates are close to the systemic ones, but they provide the advantage of

fewer side effects. There is great variability in the maintenance of therapy response and there has been an effort to develop more specific treatment, which has shown significant success rates.

Nota prévia

O objetivo deste trabalho é fazer a revisão dos resultados obtidos com a terapêutica instituída da Esofagite Eosinofílica com base em trabalhos publicados. A esofagite eosinofílica é uma doença inflamatória crônica, imuno/alérgico mediada, associada a disfunção esofágica, com prevalência e incidência crescentes. As terapêuticas propostas têm sido várias, desde dietéticas a farmacológicas com respostas variadas. Tem sido difícil estabelecer consensos sobre o que é mais eficaz, qual a duração da terapêutica, entre outros.

Para maior facilidade de abordagem, optou-se por indicar as linhas gerais da terapêutica preconizada, seguida, em cada ponto, dos resultados obtidos e das dificuldades encontradas, nos trabalhos publicados.

Métodos

Consulta do PubMed pesquisando artigos recorrendo às palavras-chave: “Eosinophilic Esophagitis”, “Eosinophilic Esophagitis Treatment”, “Eosinophilic Esophagitis Children/Pediatric” e artigos referenciados na bibliografia destes.

Lista de Abreviaturas

AAF – Amino-acid Formula

APT – Atopy Patch Test

CD – Cluster of Differentiation

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

ED – Elemental Diet

EESAI - EoE Symptom Activity Index

EoE- Esofagite Eosinofílica

EOS/CGA– Eosinófilos por Campo de Grande ampliação

EREFS - Endoscopic Reference System

EUA – Estados Unidos da América

IBP – Inibidor da Bomba de Prótons

IL – Interleucina

OVB – Budenosido Viscoso Oral

PF – Propionato de Fluticasona

RCT – Ensaio Controlado e Aleatorizado

SFED – Six Food Elimination Diet

SPT –Skin Prick Test

TED – Target-Elimination Diet

TGF – Tissue Growth Factor

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

Introdução

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crónica, imuno/antigénio mediada, associada a disfunção esofágica, resultante duma inflamação grave com predomínio eosinofílico¹. Tem sido cada vez mais reconhecida, com uma prevalência atual estimada em 45-55/100.000 nos países ocidentais². É caracterizada por uma acumulação anormal de eosinófilos na mucosa esofágica, em reação a antigénios que são ingeridos ou inalados³⁻⁷. É mais comum em indivíduos do sexo masculino e com história de doença atópica⁸.

Para definir a doença, é necessária a presença de mais de 15 eosinófilos por campo de grande ampliação (eos/cga) em 2-4 biópsias por endoscopia da mucosa esofágica proximal e distal, independentemente do aspecto do esófago, podendo associar-se a características microscópicas de inflamação eosinofílica, tais como micro-abcessos ou grânulos eosinofílicos. É preciso excluir outras causas de eosinofilia e a presença desta noutros locais do tubo digestivo. Atualmente, esta análise histológica da biópsia esofágica com contagem absoluta de eosinófilos é o melhor marcador objectivo de atividade da doença⁸. A relação entre EoE e Doença do Refluxo Gastroesofágica (DRGE) é complexa. A presença de uma não é motivo de exclusão da outra, podendo-se agravar mutuamente¹.

Relativamente à sua patogénese, esta não é conhecida, embora estudos revelem a ação de linfócitos Th2 estimulados por antigénios alimentares ou ambientais⁹. Citocinas como a IL-4, IL-5 e IL-13 estimulam a produção de eotaxin-3 na mucosa esofágica, que recruta eosinófilos¹⁰. Estes eosinófilos ativados segregam mediadores pro-inflamatórios e pró-fibróticos que lesam os tecidos e levam sucessivamente ao recrutamento de mais células inflamatórias, como mastócitos, perpetuando a resposta inflamatória. Os principais sintomas variam consoante a idade, concretamente, é mais frequente a existência de atrasos de crescimento em crianças mais novas, vômitos em crianças por volta dos 8 anos, dor abdominal, disfagia e impactação alimentar em adolescentes⁶. Outros sintomas incluem refluxo gastroesofágico e dor torácica^{4,11-13}.

Relativamente à sua história natural, a EoE leva a diminuição da qualidade de vida, e a evolução clínica negativa, nomeadamente, maior risco de impactação alimentar e de sintomas gastrointestinais persistentes, e, inclusivamente, risco de estenose ou laceração com perfuração esofágica. Um estudo retrospectivo mostra que a magnitude da eosinofilia esofágica se correlaciona diretamente com o grau de disfagia futura¹⁴.

Terapêutica

Os objetivos da terapêutica são o alívio sintomático, o controlo da inflamação e a recuperação da função. Para atingir estes objetivos, são utilizadas terapêutica farmacológica e medidas dietéticas. Sempre que possível, deve ser reunida uma equipa multidisciplinar em que se inclua um gastroenterologista, um imuno-alergologista e um nutricionista^{9,15}. É essencial também a prevenção de iatrogenia e outras complicações, nomeadamente o compromisso nutricional provocado por uma dieta de eliminação de longo termo¹⁶.

De acordo com as *guidelines* da Sociedade Americana de Gastroenterologia, a presença de eosinofilia na biópsia pode dever-se a três principais causas: EoE (imuno-mediada), DRGE (ácido-mediada) e eosinofilia esofágica sensível a Inibidores da Bomba de Protões (IBP), cujo mecanismo ainda não está completamente definido. Relativamente a esta última, os autores divergem sobre se ela é uma variante de EoE, da DRGE ou uma entidade independente¹⁷⁻¹⁹.

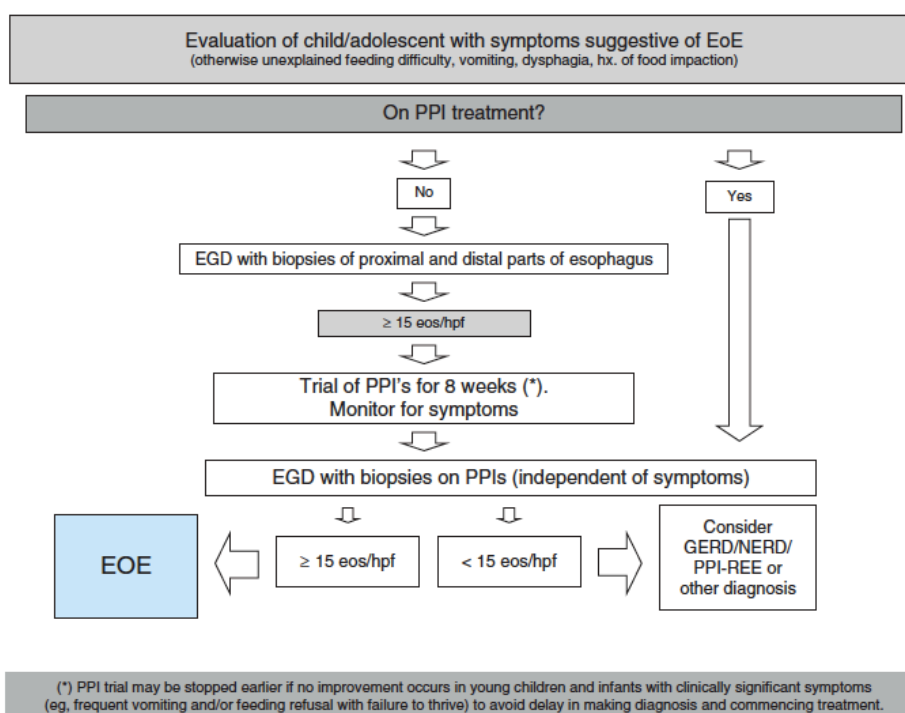


Fig.1 – Fluxograma descritivo da abordagem terapêutica face a uma criança com sintomas sugestivos de EoE¹.

A DGRE e a eosinofilia esofágica sensível a IBP correspondem a um terço dos doentes tanto adultos como pediátricos que se apresentam com eosinofilia na mucosa esofágica, sendo o passo inicial a exclusão destas duas entidades através de uma prova terapêutica²⁰. Com o objetivo de identificar as crianças sensíveis e evitar dietas de eliminação ou tratamento desnecessários recomenda-se terapêutica com IBP durante 8 semanas (Fig.1). Devem experimentar-se 3 IBP diferentes para confirmar a ausência de resposta^{1,20}. Alguns autores indicam que a monitorização do pH pode ser útil para excluir a DGRE como causa de eosinofilia esofágica⁹. Posteriormente, a decisão de continuar ou não os IBP é individualizada: se houver evidência de DRGE coexistente com EoE pode ser necessário manter os IBP por mais tempo¹, até 12 semanas¹⁷. Se não houver melhoria clínica após o início dos IBP, dever-se-á realizar uma nova endoscopia mais cedo do que as oito semanas, inicialmente previstas, para permitir escalada terapêutica em tempo útil. Se a inflamação eosinofílica se mantiver apesar do tratamento, o diagnóstico de EoE pode ser feito, e começar-se o tratamento adequado^{1,20}.

1. Inibidores da Bomba de Protões (IBP)

Fármacos como lansoprazol e omeprazol têm a capacidade de modular o estado inflamatório. Estudos mais recentes sugerem que estes fármacos inibem a expressão de eotaxin-3, que é estimulada por IL-4 e IL-5, e impedem a ativação de linfócitos T que produzem IL-13 e IL-4²⁰. O facto de esta classe farmacológica ter efeito nas citocinas que medeiam a inflamação eosinofílica é uma razão importante para se iniciar a terapêutica com IBP. A dose óptima para tratar a eosinofilia esofágica é ainda muito discutida²¹, mas as *guidelines* indicam a utilização de doses de 1mg/kg por dose duas vezes por dia durante 8-12 semanas em crianças, com doses máximas de 20-40mg²².

De uma forma geral, a terapêutica com IBP não está associada a efeitos secundários importantes, mas a eficácia dos IBP pode estar comprometida por imaturidade das células parietais, particularmente nos primeiros 20 meses de vida²³.

Um estudo retrospectivo, nos EUA, que analisou 35 crianças mostra que apenas 23% apresentam melhoria sintomática e histológica após pelo menos 8 semanas de tratamento com IBP. Este estudo também identificou uma população de crianças com resposta transitória aos IBP: duas crianças que ao 17º e 23º mês de *follow-up* apresentaram recidiva da sintomatologia que motivou uma nova biópsia que foi positiva para EoE. Os autores

sugerem como razões para isto o incumprimento terapêutico, a primeira biópsia de *follow-up* não ter detetado a eosinofilia existente ou a exposição a alergénios que despoletaram a resposta imunológica²¹. O facto da taxa de melhoria clínica e histológica não ser ideal, não significa que esta terapêutica não seja experimentada inicialmente^{1,20,21}. A verdade é que na literatura cerca de 1/3 dos doentes com EoE apresentam resolução dos sintomas apenas com IBP^{17,24}. Os IBP podem ser utilizados como adjuvantes da terapêutica em doentes com EoE diagnosticada, por serem eficazes a aliviar a sintomatologia de DGRE que pode coexistir com esta patologia²⁵. Embora as doses terapêuticas referidas sejam as indicadas pelas *guidelines*, não há consenso na literatura sobre elas e seria importante realizar ensaios clínicos comparando diferentes doses com diferentes durações da terapêutica para permitir identificar quais os mais adequados.

2. Terapêutica específica

2.1 Terapêutica Dietética

Os alergénios alimentares podem contribuir para a patogénese da EoE, sendo por isso importante identificá-los e evitá-los. Num terço das crianças diagnosticadas com EoE foi identificado pelo menos um alimento despoletador da doença, sendo que em 25% foi necessário eliminar até 4 alimentos¹.

Os antigénios alimentares que desencadeiam a doença variam de doente para doente. Por outro lado, a deteção de alimentos sensibilizantes pode apenas indicar uma alergia alimentar concomitante e não um alimento desencadeador de EoE^{1,9}. A dieta parece ser a terapêutica de primeira linha mais lógica, pois os antigénios alimentares desencadeiam a resposta alérgica e, por isso, se se limitar a exposição da mucosa esofágica, eliminam-se as manifestações de doença²⁶. O tratamento à base de modificações dietéticas é melhor aceite e tolerado em crianças mais novas do que mais velhas⁶.

Existem três regimes dietéticos possíveis: dieta elementar com fórmula de aminoácidos (Elemental Diet - AAF), restrição de alimentos alvo (Target Elimination Diet - TED) e restrição empírica de 6 alimentos (Six-Food Elimination Diet - SFED) e os três mostram resultados clínicos e histológicos semelhantes, embora em doentes com história de alergias a dieta elementar se mostre mais eficiente^{1,25}. Sendo assim, recomenda-se iniciar a terapêutica

com um destes, com duração entre 4 a 8 semanas, pois constitui a forma mais eficaz e menos tóxica de tratamento da doença, especialmente na população pediátrica^{17,27}. As dietas de eliminação são também uma boa opção para tratamento de manutenção de longo prazo em crianças¹⁷.

Fatores como o estilo de vida do doente, adesão terapêutica e recursos familiares são importantes para escolher qual a dieta mais apropriada, sendo que esta intervenção deve ser individualizada e necessita de suporte nutricional adequado para garantir os níveis corretos de vitaminas, calorias e micronutrientes para o desenvolvimento da criança. É importante a existência de apoio psicossocial no caso de existirem dificuldades na adesão a um regime de exclusão complexo, particularmente na adolescência²⁸.

2.1.1 Eliminação empírica de 6 alimentos

Este regime dietético consiste na eliminação dos seis alérgenos alimentares que mais comumente são associados com EoE: laticínios, soja, ovos, trigo, frutos secos e peixe/marisco^{1,9}. Esta eliminação é realizada independentemente de sensibilidades alimentares previamente conhecidas e tem a vantagem de não necessitar de testes de alergias²⁹⁻³¹.

Um estudo americano em 35 crianças mostra melhorias sintomatológicas em 97% das crianças, apresentando também algum grau de melhoria histológica³². Num estudo em que foram comparadas AAF, SFED e terapêutica com corticoterapia tópica, a conclusão foi que as três possibilidades levam a resultados equivalentes¹. Uma meta-análise de 2014 em que foram avaliados 7 estudos, dos quais 4 conduzidos em populações pediátricas, mostrou uma eficácia combinada da eliminação empírica de 6 elementos de 72,1%³¹.

Arias et al, mostraram que a SFED, em adultos, é capaz de reduzir a densidade de mastócitos e a sua ativação, mostrando um papel destas células na fisiopatologia da doença. Foi também a primeira vez que foi determinado que a população mastocitária predominante no esófago era MC_{TC} tanto em condições normais como na EoE. Estas células não respondem especificamente a fármacos estabilizadores de mastócitos, como o cromoglicato de sódio. Talvez isto explique a falta de eficácia destes fármacos nesta doença³⁰. A principal vantagem desta dieta é permitir aos doentes comer uma maior variedade de alimentos, comparativamente com a dieta elementar, para além do menor custo monetário³³. Depois de se atingir a remissão clínica com esta abordagem, deve ser feita a reintrodução dos alimentos

para se identificar qual ou quais os desencadeadores³⁴.

2.1.2 Eliminação de alimentos-alvo

A eliminação de alimentos-alvo corresponde à eliminação de determinados alimentos da dieta baseada numa história sugestiva de *triggers* alimentares e resultados de testes cutâneos por picada *Prick Test* (SPT) e de contacto, *Patch-Tests* (APT). É difícil avaliar se a deteção de alergias alimentares é eficiente com os testes existentes e, por isso, ainda há debate sobre qual a melhor estratégia a aplicar.

Em relação aos SPT, os valores preditivos negativos são superiores a 90% exceto para o leite (30%), ovo (90%), trigo (79%) e soja (86%), com os valores preditivos positivos a variar entre 26% e 96% para a generalidade dos alimentos. Os testes APT realizados posteriormente mostram valores semelhantes^{1,35}. Os estudos revelaram que quando os valores dos dois testes eram combinados, os VPN rondavam os 96%, exceto para o leite (44%), ovo (93%), trigo (88%), e os VPP variavam entre 17 e 82%^{35,36}. No total, os VPN rondam os 92% e os VPP os 44%.

Autores que estudaram retrospectivamente 941 crianças durante 11 anos referem que só em 33% conseguiram identificar, corretamente, o alimento despoletador da doença, sendo que os mais frequentes foram leite, ovo e trigo, por esta ordem³⁷.

Spergel *et al* reportam que 77% das crianças respondem à TED¹. Isto vai de encontro aos resultados de outros estudos que alcançam respostas entre 55-75% em crianças, mas apresentam resultados inferiores em adultos⁹. A meta-análise de 2014 indicada acima refere que a eficácia combinada da TED varia entre 32-92% com uma média de 45%³¹.

Um estudo retrospectivo americano de 2005, em que foram avaliadas 146 crianças com o diagnóstico de EoE e que não responderam à terapêutica com IBP durante 2 meses, com idade média de 6 anos, refere uma melhoria clínica em 89% destas, com 49% de melhoria histológica, com um período de tratamento entre 4 a 8 semanas. Neste estudo as alergias alimentares foram identificadas por uma combinação de SPT e APT³⁸. Os autores apontam como causas da não resposta o incumprimento da dieta, não se terem testado os alimentos despoletadores da resposta imunológica, a técnica não ter sido aplicada corretamente, ou ainda o causador não ser um alergénio alimentar, mas por exemplo um aeroalergénio como o pólen. Contudo não se pode excluir completamente a hipótese de um antigénio alimentar

pois neste estudo, apenas 3 dos 15 não respondedores utilizaram dieta elementar com sucesso³⁸.

Num estudo retrospectivo de 63 crianças diagnosticadas com EoE (idade média de 11,9), houve pelo menos um teste (SPT ou APT) positivo em 61% dos doentes. Vinte e seis por cento conseguiram ter a doença controlada só com esta medida dietética e 32%, por terem tido resultados negativos, optaram por seguir uma terapêutica farmacológica¹. Teitelbaum et al avaliaram a resposta de 19 crianças diagnosticadas com EoE, com sintomatologia, comparando a TED com a utilização de corticosteróide tópico (proprionato de fluticasona). Nesta série, as 11 crianças que receberam a terapêutica dietética não mostram melhorias clínicas, mas a administração de PF melhorou a sintomatologia estando também associada a redução nas contagens de eosinófilos, linfócitos T CD3+, CD8+ e CD1+ na mucosa esofágica^{1,39}. Os autores apontam causas semelhantes às descritas acima, para a ausência de resposta à terapêutica. Neste caso específico, o facto da amostra ser reduzida também pode ser um factor.

2.1.3 Dieta elementar

Nesta dieta utiliza-se uma fórmula elementar composta por aminoácidos, hidratos de carbono básicos e triglicerídeos de cadeia média, removendo-se, assim, completamente os alergénios da dieta alimentar¹. Embora a duração ótima das dietas de eliminação para atingir remissão da EoE não seja clara, esta necessita de menos tempo, comparativamente com as outras.

Após demonstração da remissão histológica depois de 4 a 6 semanas de dieta elementar exclusiva, pode iniciar-se a reintrodução alimentar²⁹. Na prática, o uso de uma dieta elementar pode ser de difícil implementação pois as fórmulas são caras, o que pode constituir um peso financeiro importante para as famílias e têm um mau sabor, o que motiva a eventual necessidade de administração via sonda entérica, com um impacto negativo na qualidade de vida. Por isto, a AAF é maioritariamente uma opção para tratar crianças com múltiplas alergias alimentares, atraso de crescimento e doença grave¹, com uma eficácia média de 90%³¹.

Markowitz et al introduziram AAF durante 4 semanas em 51 crianças com EoE confirmada por biópsia e com sintomatologia concordante. Os sintomas melhoraram ao fim de 8,5 dias em 96% das crianças e houve melhoria da inflamação esofágica ao fim de 4 dias. Os resultados são semelhantes em séries maiores, com resolução ou melhoria dos sintomas e da

eosinofilia entre duas a seis semanas, sem complicações descritas^{9,29,40}. Estes autores sugerem que não será necessário um tempo de tratamento tão prolongado, como as 4 semanas, para induzir remissão⁴¹.

Um estudo americano em 172 crianças submetidas a dieta com fórmula elementar mostrou remissão clínica e histológica em 78% ao longo de um período de *follow-up* de 9 meses. Neste estudo, foi feita uma biópsia de *follow-up* 4-5 semanas após o início da dieta e caso houvesse melhoria histológica começava-se a reintrodução dos alimentos a cada 4-5 dias, exceto se houvesse recorrência dos sintomas, sendo que o alimento implicado era retirado. Uma nova biópsia era executada 4-6 semanas após a reintrodução do 5º alimento, para verificar recorrência das manifestações histológicas⁴².

Quando comparada com a dieta de eliminação empírica de 6 elementos, a dieta elementar mostra resultados quase semelhantes com 74% de resposta histológica e 95% de resposta sintomática^{9,43}. É importante notar que a SFED leva a uma melhor adesão terapêutica e menor custo que a dieta elementar, sendo então uma hipótese para o tratamento inicial da EoE⁴³. A dieta elementar é mais eficaz, mas é preferencialmente reservada para formas mais graves devido às suas dificuldades de implementação⁴⁴.

2.1.4 Reintrodução alimentar

A forma, ordem e *timing* da reintrodução alimentar continua incerta. Estudos pediátricos mostram que menos de 10% das crianças voltam a conseguir ingerir todos os alimentos eliminados das dietas⁴⁵. Relativamente ao intervalo entre a reintrodução de cada alimento não há consenso, sendo que as hipóteses variam desde a cada 4-5 dias até 6 semanas^{17,42}. Durante a reintrodução, é muito importante manter os doentes sob observação pelo risco de possível recorrência da sintomatologia.

Não existem *guidelines* claras, mas alguns autores sugerem que primeiro sejam reintroduzidos os alimentos menos associados a alergias na população e, só no fim os mais associados, nomeadamente trigo, soja, carne, frutos secos, ovos e laticínios^{1,29}. Os que mais frequentemente causam a regressão dos sintomas são o trigo e o leite¹⁷. Também se sugere que sejam feitas endoscopias de repetição para garantir a remissão histológica¹.

A restrição de alimentos que comprovadamente despoletam EoE pode ser de ser mantida indefinidamente²⁵.

2.2 Farmacológica

2.2.1 Corticosteróides tópicos

Os corticosteróides tópicos, juntamente com regimes dietéticos, são frequentemente utilizados no tratamento agudo desta doença, mas podem ser utilizados em terapêutica de manutenção a longo prazo⁴⁶. Os corticosteróides são anti-inflamatórios inespecíficos, pois diminuem a atividade do sistema inflamatório de uma forma generalizada e são eficazes na resolução sintomática e histológica desta patologia²⁰. São, pois, um pilar do tratamento da EoE e são utilizados como agentes farmacológicos de primeira linha na maioria dos casos. A sua descontinuação leva frequentemente à recorrência dos sintomas.

As doses sugeridas pela literatura variam entre os 440-880 µg/dia para crianças e entre os 880-1760 µg/dia para adolescentes e adultos, por períodos que variam entre 1 a 3 meses^{17,47-49}. A dose é determinada pela idade e peso do doente¹². As vantagens da administração tópica prendem-se com a dose necessária ser menor, o fígado metabolizar rapidamente os esteróides tópicos, por efeito de primeira passagem, e o fármaco ser posto diretamente em contacto com a mucosa esofágica⁴⁷.

Os fármacos mais frequentemente utilizados são preparações de propionato de fluticasona (PF) e budesonido viscoso oral (OVV)^{1,9,12,50}. O PF e o OVB têm eficácias semelhantes e são bem tolerados globalmente, mas alguns autores sugerem que OVB é mais eficaz por haver maior exposição do esófago ao fármaco^{27,51}. A remissão clínica pode ser atingida, geralmente, ao fim de uma semana após o início do tratamento e a resolução das lesões histológicas ao fim de quatro¹⁶, pensando-se que a ação do fármaco possa também reverter o *remodeling* esofágico (espessamento da mucosa secundária à inflamação crónica)⁴⁶, reduzindo a frequência de impactação alimentar¹⁵. Com estas doses padrão, utilizadas durante pelo menos 3 meses, atinge-se resposta completa em 50% dos doentes e algum grau de resposta em 95%⁵².

O propionato de fluticasona é um glicocorticóide sintético, que se liga aos receptores com uma afinidade duas vezes superior ao budesonido⁸. É frequentemente utilizado um inalador semelhante ao usado no tratamento da asma, mas em vez de ser inalado, o produto é colocado na boca do doente e depois deglutido³³. Nos 30 minutos seguintes é recomendado que não se coma, beba ou se lave a boca^{1,46}.

Uma análise retrospectiva realizada nos EUA, em 20 crianças medicadas com PF refere taxas de resposta de 90%, com 75% das crianças a apresentar uma remissão completa dos sintomas⁵³. Outros estudos apresentam resultados semelhantes, tendo melhor resposta ao tratamento os indivíduos com maiores graus de inflamação da mucosa^{54,55}. Características como a idade, sexo, altura, duração e sintomas na apresentação, tipo de alergia, número de alérgenos, contagem de eosinófilos à periferia e IgE sérica entre os que responderam à terapêutica e os que não responderam foram semelhantes³. Um estudo americano, aleatorizado, duplamente-cego, controlado por placebo, estudou 36 crianças, das quais 21 receberam PF oral numa dose de 880 µg/dia, durante 3 meses. Destas, 50% atingiram remissão histológica, 67% resolução sintomática, tendo também diminuído o número de linfócitos T CD8+ e mastócitos locais. Os efeitos foram mais pronunciados no esófago proximal e em indivíduos sem *background* alérgico^{20,56}. Noutro estudo americano controlado e randomizado em 80 crianças foi comparado fluticasona tópica (40 crianças) com prednisolona oral (40 crianças) durante 4 semanas: dos tratados com prednisolona houve remissão completa da sintomatologia em todos os doentes e resolução histológica em 81,3%; das crianças tratadas com fluticasona, 97,2% reportam remissão dos sintomas e 50% de remissão histológica. Contudo, houve recorrência da sintomatologia, nos dois grupos, ao fim de 6 meses^{1,20,57}.

O PF é geralmente bem tolerado: como tem um rápido efeito de primeira passagem e baixa biodisponibilidade oral (<1%), tem efeitos secundários sistémicos muito reduzidos, sendo os principais candidíase oral ou esofágica (5-30%). A candidíase responde a antifúngicos, mas pode também regredir com suspensão dos corticóides. O grau de supressão adrenal e do impacto da medicação na velocidade de crescimento da criança não são ainda claros^{8,46,58}. Uma vantagem importante dos corticóides tópicos é que diminuem a fibrose no esófago, diminuindo assim a probabilidade de impactação alimentar no futuro⁵⁹.

Budesonido viscoso oral (OVV) é uma formulação aquosa em que budesonido é misturado com um substituto do açúcar^{9,60}. As recomendações sugerem que a dose inicial de OVV em crianças com idade menor a 10 anos seja de 1mg diário e de idade superior a 10 anos de 2mg diários, sendo que esta pode ser aumentada até 2,8 mg e 4mg, respectivamente^{1,61}. Quando comparado com o budesonido nebulizado, o OVV (que é deglutido) tem um contacto mais prolongado e cobre uma maior área da mucosa esofágica, diminuindo as contagens de eosinófilos no esófago⁶².

Um estudo retrospectivo americano refere uma resposta sintomática e histológica positiva (<6 eos/cga) em 87% de 24 doentes, durante 3 meses, sendo que as doses variavam entre 1mg e 2mg, consoante a altura do doente. A ausência de resposta histológica a OVB foi apenas observada numa criança, estando esta inserida no grupo de altura superior a 1,5m^{1,5}. Neste estudo foram analisados polimorfismos genéticos (CC, CT e TT) na posição 509 da região do promotor de TGF- β 1, que revelou que os doentes com o genótipo CC responderam melhor ao OVB, apresentando menor número de células TGF β 1 positivas na lâmina própria⁴. Outro estudo recente duplamente-cego e aleatorizado realizado em 36 adolescentes e adultos foi comparado o efeito 1mg de OVB duas vezes por dia contra placebo, ao longo de duas semanas. Relativamente à sintomatologia foram reportadas melhorias na disfagia em 72% dos doentes comparativamente com 22% do grupo placebo, mas as alterações histológicas e o *remodeling* esofágico só regrediram no grupo OVB^{1,64}. Um estudo que comparou OVB com proprionato de fluticasona, durante 4 semanas, com as doses padrão, mostrou que ambos os tratamentos levavam a resolução clínica acima de 96% e histológica em cerca de 93%. A terapêutica de longa duração com OVB (0,5mg/dia) durante 50 semanas é eficaz a manter remissão clínica e histológica². A análise genética das biópsias de mucosa mostram que alguns doentes têm a expressão do gene FKBP51 alterada, o que está associado a aumento da resposta aos corticosteróides tópicos⁶³.

Quatro crianças diagnosticadas com EoE foram submetidas a terapêutica com ciclesonido por um período de 10-14 semanas. A terapêutica com ciclesonido levou à cura de 2 (50%) destes doentes. Nos dois doentes em que o tratamento com ciclesonido falhou, não houve melhoria histológica nem clínica. Uma possível razão apontada para esta diferença é esta ser uma população já refratária à terapêutica com corticosteróides⁶⁵. Noutro estudo com 6 crianças, tratadas por mais de 2 meses, mostrou-se melhoria clínica e histológica, sem que fossem identificados efeitos secundários⁶⁶.

Autores portugueses reportam o uso de mometasona inalada 50 μ g durante 3 meses num doente, com recorrência dos sintomas após um ano e meio⁶⁷.

O facto da barreira epitelial do esófago ser mais espessa que a dos pulmões pode explicar por que é que por vezes os corticóides tópicos não são suficientes para controlar a doença. Por isso, poderá ser necessário realizar corticoterapia sistémica para resolver exacerbações resistentes ao tratamento¹. Quando não há resposta à terapêutica, esta deve ser mudada em tempo útil, porque a inflamação não tratada pode complicar-se com estenose esofágica⁵³.

2.2.2 Corticóides sistémicos

Os corticóides sistémicos são eficazes a resolver a eosinofilia esofágica e a sintomatologia associada. Contudo, não são utilizados frequentemente pois existe uma preocupação acerca dos efeitos secundários sistémicos associados. Assim, são preferidos como terapêutica de segunda linha. Podem ser utilizados como terapêutica de primeira linha quando há sintomatologia grave, má-nutrição, intolerância alimentar, necessidade de resposta rápida ou dificuldade de administração dos corticóides tópicos^{9,33,61}.

O tratamento com metilprednisolona na dose de 1-2 mg/kg/dia, com dose máxima de 60mg/dia leva a remissão marcada ou mesmo completa da sintomatologia em crianças, em 8 dias, em média e melhoria da infiltração esofágica após 4 semanas de tratamento. Contudo, 6 meses após o tratamento a maioria das crianças apresentava recorrência dos sintomas^{9,33,61,68}. Se o doente não tolerar medicação oral, pode ser considerada metilprednisolona endovenosa¹. Uma revisão sistemática com meta-análise concluiu que a terapêutica com corticosteróides é superior à terapêutica tópica, nomeadamente na diminuição do valor médio máximo de eosinófilos⁴⁹.

Os autores dividem-se em relação aos efeitos secundários dos corticóides sistémicos. Uns referem associação com atraso de crescimento, osteopénia, osteoporose, intolerância à glucose, formação de cataratas, enquanto outros defendem que a existência e permanência destes efeitos secundários ainda não está clara²⁸. São reportados efeitos secundários em até 40% dos doentes⁵⁴.

2.2.3 Antagonistas dos leucotrienos e estabilizadores de mastócitos

Num estudo em crianças com EoE, em que foi utilizada a dose standard de montelucaste (4-10 mg por dia), apenas 3 das 8 reportaram alívio sintomático com a terapêutica: 1 com resposta completa e 2 com resposta parcial. O montelucaste apresenta efeitos secundários mínimos comparativamente à terapêutica com esteróides, num *follow-up* de 32 meses de duração média^{46,69}. Um estudo em que foram utilizadas doses de montelucaste entre 20 e 40mg mostrou resultados clínicos positivos, mas o *follow-up* não os tenha confirmado³³. Por fim, outro estudo em que se utilizaram 100mg de montelucaste reporta melhoria dos

sintomas ao fim de várias semanas de tratamento, mantida durante 14 meses com dose de manutenção de 20-40mg por dia, sem melhoria histológica. Houve recorrência dos sintomas ao fim de três semanas após a descontinuação. Os efeitos secundários mais frequentes foram náuseas e vômitos. Os dados sobre a segurança desta dose elevada de montelucaste não são claros^{2,47}. O uso de montelucaste tem sido criticado por alguns grupos pois alguns estudos não o testaram contra placebo e outros referem que este é ineficaz em manter a remissão clínica⁴⁶.

Relativamente ao cromoglicato de sódio, este parece não ter qualquer benefício para os doentes, não parecendo ser eficaz para o tratamento, nem estando por isso recomendando na prática clínica regular^{9,33}.

2.2.4 Imunomoduladores

O uso de azatriopina foi reportado numa série de 3 adultos refratários à terapêutica com esteróides. A dose utilizada foi 2-2,5 mg/kg/dia, houve diminuição da eosinofilia, mas recaída após descontinuação do tratamento. Após a recaída, foi instituída terapêutica com corticosteróides associada a azatioprina que se mostrou eficaz. Contudo, o uso de imunomoduladores ainda não está recomendado na EoE devido a potenciais efeitos secundários e por desconhecimento da sua toxicidade^{9,33}.

2.2.5 Biológicos

Infliximab

O infliximab (anticorpo anti-TNF) não mostrou alterações de sintomas ou de histologia e por isso não está recomendado^{9,70}. Porém, foi apenas testado em 3 doentes, e não mostrou um efeito consistente³³.

Anti-IL5

Mepolizumab e reslizumab (anticorpos monoclonais anti-IL5) melhoram a eosinofilia esofágica, mas não têm quaisquer efeitos nos sintomas quando comparados com placebo. Nenhum destes se encontra disponível para uso clínico, mas continuam em estudo^{12,33}.

Num estudo internacional, multicêntrico, duplamente-cego, randomizado e prospetivo de 59 crianças com EoE, os doentes receberam uma infusão a cada 4 semanas, num total de 3 infusões de 0.55, 2.5, ou 10mg/kg de mepolizumab. Concluiu-se que este fármaco reduz a inflamação eosinofílica, independentemente da dose⁷¹. Outros estudos mostram também que o mepolizumab diminui a contagem de células inflamatórias na mucosa esofágica⁷².

Spergel JM, et al estudaram 226 crianças e adolescentes com idades entre os 5 e os 18 anos de idade, diagnosticados com EoE activa, num estudo aleatorizado e controlado por placebo. Os doentes receberam infusões IV de 1, 2 ou 3 mg/kg de reslizumab ou placebo. A medicação foi administrada cada 28 +/- 7 dias num total de 4 doses, num volume total de 0.3 mL/kg. Os resultados mostram diminuição da contagem eosinofílica, e melhoria sintomática independente da dose. A relação entre as contagens eosinofílicas no esófago e a sintomatologia foi fraca, consistente com os resultados de estudos anteriores. Os principais efeitos secundários foram cefaleias e tosse¹³. Os autores questionaram se apenas quatro doses de IL-5 teriam sido insuficientes para induzir remissão histológica em doentes com elevado grau de eosinofilia.

Anti-IgE

Relativamente ao omalizumab (anticorpo monoclonal anti-IgE), Loizou D. et al conduziram um estudo em que 15 doentes com EoE receberam omalizumab durante 12 semanas com idade média foi de 20,4 anos (desde 12 a 71 anos). Os sintomas associados à eosinofilia melhoraram a partir da semana 15-16, em 7 dos doentes, sendo que em 5 (33%) a remissão foi completa. Nos doentes pediátricos a remissão histológica foi clara em 4 dos 11 indivíduos. A resposta ao omalizumab não mostrou relação com a contagem eosinofílica esofágica pré-tratamento nem com a idade dos doentes⁷³. Outro estudo reporta utilização de omalizumab em dois doentes pediátricos com resposta sintomatológica mas sem resposta histológica⁷⁴. Embora os resultados pareçam promissores, este agente também não está recomendado⁹.

IL-13

QAX576, um anticorpo monoclonal contra IL-13 foi avaliado no tratamento de doentes com EoE com idades entre 18 e 50 anos, diagnosticados com EoE resistente a IBP. Estes foram divididos em dois grupos: um recebeu QAX576 IV 6mg/kg e outro placebo (2:1), às semanas 0, 4 e 8, tendo sido seguidos durante 8 meses. Vinte e três doentes completaram o estudo até à semana 12 e 19 continuaram até ao fim dos 8 meses. A taxa de resposta com QAX576 foi de 40% comparativamente com 12,5% do grupo placebo. A contagem média de eosinófilos esofágicos diminuiu 60%, mantendo-se assim durante 6 meses, com QAX576, comparativamente a um aumento de 23% com o placebo. Foi também registada melhoria sintomática, particularmente da disfagia, e desregulação de factores de transcrição da doença esofágica, como a eotaxina-3 e marcadores de mastócitos, durante também 6 meses, com boa tolerância⁷⁵.

Prostaglandina D2

OCT000459 é um agente oral que bloqueia os efeitos da prostaglandina D2. Num pequeno RCT foi mostrado que diminuía a eosinofilia e a atividade da doença, embora só se encontre disponível para investigação^{27,33}. Após 8 semanas, verificou-se diminuição da contagem de eosinófilos esofágicos por 36% e da sintomatologia⁷⁰.

2.3 Terapêutica endoscópica das complicações – dilatação esofágica

À medida que a doença avança, os doentes desenvolvem espessamento do epitélio esofágico, que leva a estenose, disfagia e impactação alimentar⁶. Os objetivos da terapêutica são a cura da mucosa e resolução das alterações de calibre, contudo estes nem sempre são alcançados. São apontadas como possíveis causas de refratariedade ao tratamento: não adesão terapêutica, desadequação da dose de fármaco, candidíase esofágica concomitante com a terapêutica com esteróides, estreitamento esofágico persistente, alterações da motilidade concomitantes¹². No caso de existir candidíase esofágica concomitante, a inflamação eosinofílica melhora com a terapêutica, mas a infecção é responsável pela manutenção dos sintomas de disfagia e odinofagia. Já no cenário de persistência do estreitamento, a terapêutica resolve, também, a inflamação, sendo que o alívio sintomático só é atingido com terapêutica endoscópica.

Para estenoses sintomáticas, a melhor opção é a utilização de corticosteróides tópicos seguidos de dilatação esofágica com balão e é uma prática estabelecida. É um procedimento que precisa de muita precaução, dada a friabilidade da mucosa na EoE, podendo resultar em lacerações ou perfurações do esófago⁷⁶.

3. Discussão

A abordagem terapêutica depende da idade do doente e da gravidade dos sintomas. Na população geral, há doentes em que a simples eliminação do antigénio alimentar despoletador trata a doença, porém noutros é necessária terapêutica farmacológica ou dietética para atingir a remissão sintomática e histológica. A dieta é preferida pelos pais de crianças mais novas para evitar fármacos sendo possível que se tenha de alterar para esta última no futuro. O contrário pode acontecer também em doentes que escolhem começar por terapêutica farmacológica e posteriormente optam por mudar para dieta⁷⁷.

A decisão entre o tipo de dieta a escolher é tomada em conjunto pela equipa médica, pais e criança. Os resultados de estudos existentes relativos aos três tipos de regimes dietéticos mostram diferenças nas taxas de sucesso.

A eliminação empírica de 6 elementos apresenta resultados com 72% de sucesso terapêutico, numa meta-análise de 2014 e de uma forma geral muito homogêneas³¹. A eliminação empírica de seis alimentos têm como principais vantagens uma melhor adesão terapêutica, menor custo para as famílias e não necessitar da realização de testes cutâneos. Ao eliminarmos os seis alimentos mais prováveis como causadores da inflamação, agimos com base em probabilidades, sendo expectável o seu sucesso, o qual foi comprovado pelos resultados discutidos anteriormente. Nos casos em que esta dieta não permite identificação do alergénio alimentar, deve tentar-se identificá-lo com base em testes cutâneos ou, se for decisão do doente/família mudar para terapêutica farmacológica. Esta parece ser a melhor terapêutica dietética para a abordagem da EoE em crianças.

Relativamente dieta com eliminação de alimentos alvo (TED), o facto de os VPN serem superiores aos VPP mostra que estes testes são melhores a excluir alimentos como potenciais alergénios do que a identificar os alimentos que verdadeiramente causam a doença. De salientar que o leite, que é comumente identificado como potencial alergénio, tem um VPN comparativamente mais baixo face aos outros alimentos referidos. Isto mostra que mesmo quando os testes cutâneos não identificam o leite como potencial alergénio, este deve ser posto à consideração. A taxa de sucesso desta terapêutica varia entre 32 e 92%, em vários estudos e em média ronda os 45% numa meta-análise³¹ o que mostra uma grande variabilidade de resposta. Isto pode ter várias causas, como o facto dos *patch-tests* não estarem validados em crianças, por incumprimento terapêutico ou ainda por os VPN e VPP

não serem os ideais e por isso os elementos causadores não estarem a ser corretamente identificados. Num estudo, após 43% dos doentes não terem respondido à TED, foi introduzida a dieta elementar durante o intervalo preconizado pelas *guidelines*, tendo havido 97% de sucesso num *follow-up* de 9 meses e sem tentativas de reintrodução de alimentos⁴². A principal crítica em relação à TED na indução da remissão da doença prende-se com o facto de alguns testes de alergias não serem sensíveis nem específicos o suficiente, para preverem com a exatidão necessária se a eliminação de determinados alimentos conduzirá à remissão da doença. Aquando da reintrodução de alimentos, alguns autores identificaram alimentos causadores de sintomas, diferentes dos que tinham sido identificados pelos testes cutâneos.

Quanto à dieta elementar, as eficácias variam entre 78% e 96% com cerca de 90% de eficácia combinada³⁴. Esta eficácia deve-se a serem retirados todos os potenciais antigénios que despoletam a inflamação eosinofílica, contudo tem efeitos secundários importantes, nomeadamente a nível social e o facto de cerca de um terço dos doentes ter necessitado da utilização de uma sonda entérica ou gastrostomia⁶. Razões para a ausência de melhoria clínica e histológica prendem-se com falta de cumprimento terapêutico ou possibilidade de antigénios não alimentares despoletarem os sintomas. Apesar dos receios em relação ao impacto da dieta no estado nutricional das crianças, Dupont et al mostraram que em 60 crianças avaliadas a realizar qualquer uma das três dietas durante 2 meses, o estado nutricional não foi significativamente afetado, de acordo com o avaliado por equipa especializada⁷⁸. Por isto, será importante o apoio de nutricionista para avaliar se a criança continua a ter uma alimentação equilibrada apesar das restrições necessárias. Liacouras et al referem que 84% das crianças que recorreram a esta dieta a descontinuem completamente ao fim de 3-18 meses, sendo que 3 destas crianças voltaram a poder ingerir alimentos com alergénios previamente identificados, o que aponta para resolução do quadro⁴². O mesmo grupo, mais recentemente, reporta 11 doentes com resolução completa e 33 com tolerância parcialmente restabelecida sem haver necessidade de terapêutica farmacológica, o que não foi possível com o uso exclusivo de corticóides. Esta janela de oportunidade para ganho de tolerância a determinados alimentos parece existir apenas em população pediátrica e não em adultos⁶.

De uma forma geral a dieta elementar parece ser principalmente utilizada para indução da remissão sintomática e histológica e não como uma terapêutica a longo prazo, embora seja referido que 16% das crianças podem continuar a necessitar dela num regime prolongado⁴².

Contudo, não está explicado como se põe em prática esta necessidade permanente de dieta elementar, à medida que as crianças crescem, pois será certamente difícil mantê-la de forma permanente.

Fica a questão de se perceber se é razoável recorrer às dietas de eliminação de uma forma continuada, nomeadamente quando não identificamos nenhum alimento potencialmente responsável, já que podemos estar privar a criança de comer determinados alimentos, com as consequências socioculturais já abordadas, e sem nenhuma mais-valia importante. No futuro, quando este tipo de testes estiver mais e melhor desenvolvido, será interessante revisitar este tema, já que em teoria, a eliminação dos alimentos específicos que, para determinada criança, induzem a sintomatologia da EoE, será uma opção simples e prática, desde que seja eficaz. Seria importante que fossem realizados estudos multicêntricos, com grandes amostras, na ordem das centenas, para aferir diferenças reais entre as várias dietas, em termos sintomáticos e histológicos e na sua manutenção a longo prazo. De referir também que muitas vezes foi necessária a introdução de IBP para controlar os sintomas de DRGE⁶.

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, não há estudos, em grande escala, a comparar a eficácia da dieta com a terapêutica farmacológica, e por isso a decisão da melhor forma de tratamento não é baseada na evidência, mas sim na preferência individual do doente, família e médico⁷⁰. Como já foi referido, mesmo quando se identificam alimentos potencialmente causadores da patologia e estes são retirados, nem sempre se consegue uma remissão persistente, sendo necessário recorrer à terapêutica farmacológica.

Não estão estabelecidos quais as doses corretas de corticosteróides tópicos, assim como frequência e modo de administração apropriadas, pois as formulações utilizadas não foram concebidas originalmente para uso no esófago. Eles são eficientes em diminuir a contagem média e o valor máximo de eosinófilos, mas a falta de critérios unificados impede a avaliação da sua utilidade em relação ao alívio sintomático e melhoria endoscópica. Relativamente ao proprionato de fluticasona, as taxas de resposta com doses de cerca de 880µg/dia variam entre 67 e 90%, com a remissão histológica sempre com valores inferiores relativamente à clínica, o que mostra que este fármaco é superior a controlar a sintomatologia, não havendo resposta histológica proporcional. O OVB, com doses entre 1-2mg por dia, apresenta bons resultados com melhorias clínicas entre 72 e 87% das crianças. A terapêutica com o OVB em doses de 0,5mg/dia durante 50 semanas parece ser eficaz contra placebo, mas ainda há dúvidas sobre qual a duração correta do tratamento². Quando comparada com PF, parece ter eficácia semelhante, contudo alguns autores sugerem que

possa ser superior por ter um contacto maior e mais prolongado com a mucosa do esófago. Seria interessante comparar estes dois fármacos num ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico para se poderem retirar conclusões precisas sobre a eficácia de cada um dos fármacos e perceber qual é melhor como primeira linha. Fármacos como o ciclesonido e mometasona parecem promissores, carecendo ainda de informação. Um estudo de *follow-up* realizado em adultos refere que cerca de 90% tem recorrência dos sintomas ao fim de 8,8 meses em média, com 69% a ter necessidade de repetir o tratamento⁷⁹. A decisão de como tratar após a recorrência parece ser feita caso a caso, não existindo *guidelines* claras sobre a duração da terapêutica, a dose, frequência, e os *timings* adequados para o *follow-up*.

Relativamente aos corticóides orais, estes mostram resultados positivos, e melhores que os corticóides tópicos, mas à custa de maior risco de efeitos secundários, devendo ser utilizados apenas em casos pontuais de controlo inicial de situações mais graves. É transversal a toda a literatura a recaída sintomática dos doentes após a paragem dos corticosteróides, mostrando que estes apenas controlam a doença, sem eliminar os fatores desencadeantes⁴².

Cerca de 30% dos doentes são refratários à terapêutica com corticosteróides⁷⁰, pelo que é necessária a investigação de outras formas de tratamento. Há, por isso, um esforço para serem desenvolvidas formas terapêuticas mais específicas em imunoterapia, pois os corticosteróides para além de não serem específicos para esta doença, têm efeitos secundários importantes, particularmente as formas orais⁸⁰.

O montelucaste em doses de indução elevadas, seguido de uma terapêutica de manutenção com doses mais baixas parece ser a posologia mais eficaz em termos de sintomas, contudo não há remissão histológica e há dúvidas em relação à segurança de uma dose tão elevada. O cromoglicato de sódio ainda não se mostrou eficaz. A azatioprina parece ser mais eficaz quando associado a corticóides tópicos. Em relação à terapia biológica, os fármacos dirigidos a IL-5, IL-13, IgE mostram resultados promissores. Estas terapêuticas dirigidas têm a vantagem de apresentarem, em teoria, menos efeitos secundários, mas, mais uma vez, são precisos estudos com um grandes amostras para perceber qual a sua eficácia na população geral. A análise molecular das biópsias esofágicas poderia auxiliar à melhoria da monitorização clínica e diagnóstica, permitindo adequar a terapêutica a cada doente⁸¹.

A dificuldade em estabelecer até quando manter a terapêutica preconizada, se podemos confiar exclusivamente na clínica, ou qual a frequência de necessidade de endoscopia, prendem-se, entre outros aspectos, com o receio de aparecimento de complicações graves tais como estenose esofágica.

Alguns autores discutem se o objetivo principal deve ser a resolução do quadro sintomático ou se é também necessário atingir remissão histológica e o grau dessa remissão histológica^{77,82}. Seria também importante encontrar biomarcadores que permitissem a avaliação do sucesso da terapêutica sem ter de ser necessário endoscopia com biópsia, e perceber, se é preciso uma escalada da dose ou não, perceber quais os *timings* em que se deve recomençar a terapêutica, para minimizar ao máximo a necessidade de corticostróides, ao mesmo tempo que se mantém a criança assintomática.

Agradecimentos

Pela orientação do trabalho: Dra Helena Loreto

Pela permissão de acesso aos artigos:

- Christophe Dupont, MD, PhD: “The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis”
- Alex Straumann, MD: “Pharmacological Treatment of Eosinophilic Esophagitis”
- Jonathan E. Teitelbaum, MD: “Eosinophilic Esophagitis in Children”
- Sandeep K. Gupta, MD: “Steroids in Pediatric Eosinophilic Esophagitis”

Bibliografia

1. Papadopoulou a, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107-118. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
2. Park H. An overview of eosinophilic esophagitis. *Gut Liver.* 2014;8(6):590-597. doi:10.5009/gnl14081.
3. Boldorini R, Mercalli F, Oderda G. Eosinophilic oesophagitis in children: Responders and non-responders to swallowed fluticasone. *J Clin Pathol.* 2013;66(5):399-402. doi:10.1136/jclinpath-2012-201253.
4. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-mills TAE. Serum IgE measurement increases detection of food allergy among pediatric patients with eosinophilic esophagitis. 2011;104(6):496-502. doi:10.1016/j.anai.2010.03.018.Serum.
5. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010;139(2):418-429.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.05.001.
6. Jonathan Spergel AM, Terri Brown-Whitehorn AF, Janet Beausoleil AL, et al. 14 Years of Eosinophilic Esophagitis: Clinical Features and Prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):30-36. doi:10.1097/MPG.0b013e3181788282.
7. Simon D, Simon H. Eosinophilic Esophagitis and Allergy. 2014:30-33. doi:10.1159/000357006.
8. Trivedy P, Teitelbaum JE. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):227-237. doi:10.1007/s40272-015-0126-4.
9. Dellon ES. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1066-1078. doi:10.1016/j.cgh.2012.06.003.
10. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, et al. Exploring Potential Non-Invasive Biomarkers in Eosinophilic Esophagitis: A Longitudinal Study in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):1. doi:10.1097/MPG.0b013e318228cee6.
11. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):323-329. doi:10.1111/pai.12389.
12. Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. 2014;42(1):133-153. doi:10.1016/j.gtc.2012.11.008.Eosinophilic.
13. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456-463, 463.e1-e3. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.044.
14. Debrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):132-138. doi:10.1016/j.jaci.2011.05.006.
15. Glenn T. Furuta, M.D., and David A. Katzka MD. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.*

- 2015;373(17):1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.
16. Papadopoulou A, Dias JA. Eosinophilic Esophagitis: An Emerging Disease in Childhood - Review of Diagnostic and Management Strategies. *Front Pediatr*. 2014;2(November):1-8. doi:10.3389/fped.2014.00129.
 17. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras C a, Katzka D a. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679-692; quiz 693. doi:10.1038/ajg.2013.71.
 18. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Olalla JM, Molina-Infante J. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;2011. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.033.
 19. Goldin AH, Chan WW. Current Approach to the Management of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Curr Treat Options Gastroenterol*. October 2015. doi:10.1007/s11938-015-0069-4.
 20. Jr TD, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Emerging Therapeutic Options for Eosinophilic Esophagitis. 2014;10(2):106-116.
 21. Schroeder S, Capocelli KE, Masterson JC, et al. Proton Pump Inhibitor Impact on Esophageal Eosinophilia. 2014;56(2):166-172. doi:10.1097/MPG.0b013e3182716b7a.Proton.
 22. Liacouras C a., Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.040.
 23. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;11(11):CD008550. doi:10.1002/14651858.CD008550.pub2.
 24. Wolf WA, Dellon ES, Carolina N. Inhibitors : Controversies and Implications. 2014;10(7):427-432.
 25. Liacouras C a., Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.040.
 26. Katzka D a. Recent advances in understanding/managing eosinophilic esophagitis in adults. *F1000Research*. 2015;4:1-8. doi:10.12688/f1000research.6942.1.
 27. Epstein J, Warner JO. Recent advances in the pathophysiology and management of eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):802-812. doi:10.1111/cea.12316.
 28. Gupta SK. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Past, Present and Future. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):107-109. doi:10.1159/000357084.
 29. Kagalwalla AF. Dietary treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):114-119. doi:10.1159/000357086.
 30. Arias Á, Lucendo AJ, Martínez-Fernández P, et al. Dietary Treatment Modulates Mast Cell Phenotype, Density, and Activity in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Clin Exp Allergy*. February 2015. doi:10.1111/cea.12504.
 31. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for

- Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-1648. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006.
32. Wechsler JB, Schwartz S, Amsden K, Kagalwalla AF. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. *J Asthma Allergy*. 2014;7(7):85-94. doi:10.2147/JAA.S47243.
 33. Dellon ES, Liacouras C a. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1238-1254. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.055.
 34. Lucendo AJ. Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(10):37. doi:10.1007/s11894-015-0464-y.
 35. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):461-467.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.021.
 36. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*. 2014;69(7):936-942. doi:10.1111/all.12420.
 37. Greenhawt M, Rubenstein JH. A Tailored vs empiric diet - Which is best for eosinophilic esophagitis? *Gastroenterology*. 2013;144(7):1560-1561. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.034.
 38. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336-343. doi:10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
 39. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216-1225.
 40. Kelly KJ, Lazenby a J, Rowe PC, Yardley JH, Perman J a, Sampson H a. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503-1512. doi:S0016508595003659 [pii].
 41. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777-782. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.
 42. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198-1206. doi:10.1016/S1542-3565(05)00885-2.
 43. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1097-1102. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026.
 44. Rodrigues AL, Palha AM, Lopes AI. Esofagite Eosinofílica: Diversidade de Expressão Clínica em Idade Pediátrica. *Acta Med Port*. 2011;24(6):1065-1074.
 45. Seema S. Aceves, M.D. P. Unmet Therapeutic Needs in Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis*. 2014;32(9):143-148. doi:10.1159/000357131.

46. Attwood SE a, Wilson MSJ. Current hurdles in the management of eosinophilic oesophagitis: The next steps. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):790-796. doi:10.3748/wjg.v19.i6.790.
47. Furuta GT, Liacouras C a, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342-1363. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.017.
48. Rodrigues M, D'Amico MFM, Patiño FRA, Barbieri D, Damião AOMC, Sipahy AM. Clinical manifestations, treatment, and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;89(2):197-203. doi:10.1016/j.jped.2013.03.001.
49. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids Therapy for Eosinophilic Esophagitis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Dig Dis*. June 2015. doi:10.1111/1751-2980.12265.
50. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2271-2279; quiz 2280. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01379.x.
51. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(6):388-397. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.12.006.
52. U. VA, P. M. Eosinophilic esophagitis - Treatment of eosinophilic esophagitis with drugs: Corticosteroids. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):126-129. doi:10.1159/000357089.
53. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):568-575. doi:10.1016/S1542-3565(04)00240-X.
54. Contreras EM, Gupta SK. Steroids in pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):345-356. doi:10.1016/j.gtc.2014.02.008.
55. Boldorini R, Mercalli F, Oderda G. Eosinophilic oesophagitis in children: responders and non-responders to swallowed fluticasone. *J Clin Pathol*. February 2013. doi:10.1136/jclinpath-2012-201253.
56. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-1391. doi:10.1053/j.gastro.2006.08.033.
57. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):165-173. doi:10.1016/j.cgh.2007.11.008.
58. Katherine Q. Philla1 / Steve B. Min2 / Jody N. Hefner2 / Robin S. Howard3 / Brian J. Reinhardt3 / Luz G. Nazareno2 / Karen S. Vogt1. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function.
59. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2014;69(9):1248-1254. doi:10.1111/all.12455.
60. Allen KJ, Heine RG. Eosinophilic oesophagitis: A paediatric update. *J Paediatr Child Health*. 2014;51:10-12. doi:10.1111/jpc.12757.
61. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy*

- Immunol.* 2015. doi:10.1007/s12016-015-8501-z.
62. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. 2013;143(2):321-324. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049.Viscous.
 63. Mukkada V, Furuta GT. Management of refractory Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2014;32(6):134-138. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.
 64. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1526-1537. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.048.
 65. Lee JJ, Fried AJ, Hait E, Yen EH, Perkins JM, Rubinstein E. Topical inhaled ciclesonide for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):1011. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.053.
 66. Schroeder S, Fleischer DM, Masterson JC, Gelfand E, Furuta GT, Atkins D. Successful treatment of eosinophilic esophagitis with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1419-1421. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.007.
 67. Braga-Tavares H, Teles A, Nogueira R, Cardoso Rodrigues F, Costa C. Esofagite eosinofílica: Uma patologia emergente em pediatria. *Acta Med Port.* 2009;22(5):579-588.
 68. Fotis L, Xatzipsalti M, Papadopoulou A. Eosinophilic Esophagitis : update on treatment approaches. 2012:200-204.
 69. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus.* 2011;24(4):229-234. doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x.
 70. Straumann, Alex MD* Safroneeva, Ekaterina P. Pharmacologic Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat options Allergy.* 2015;DOI 10.100. doi:10.1007/s40521-015-0048-y.
 71. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1593-1604. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.044.
 72. Abonia JP, Putman PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;29(6):997-1003. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.
 73. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A Pilot Study of Omalizumab in Eosinophilic Esophagitis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0113483. doi:10.1371/journal.pone.0113483.
 74. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr.* 2011;170(11):1471-1474. doi:10.1007/s00431-011-1540-4.
 75. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):500-507. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.049.
 76. Epifanio M, Elói J. Esofagite eosinofílica na criança. *Sci Med (Porto Alegre).* 2006.
 77. Liacouras CA. Clinical presentation and treatment of pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):264-267.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3127030&tool=pmcentrez&rendert>

type=abstract.

78. Colson D, Kalach N, Soulaïnes P, Vannerom Y. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis.
79. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2194-2199. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01989.x.
80. Cianferoni A, Spergel JM. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy*. 2014;6(3):321-331. doi:10.2217/imt.14.3.
81. Rothenberg ME. Molecular, Genetic, and Cellular Bases for Treating Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1143-1157. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.002.
82. Straumann A. Eosinophilic Esophagitis: rapidly emerging disorder. *Swiss Med Wkly*. 2012;(February):1-8. doi:10.4414/smw.2012.13513.